

# A alta prevalência de prescrições de medicamentos *off-label* e não licenciados em unidade de terapia intensiva pediátrica brasileira

LILIAN DE ABREU FERREIRA<sup>1</sup>, CÁSSIO DA CUNHA IBIAPINA<sup>2</sup>, MÁRCIA GOMES PENIDO MACHADO<sup>3</sup>, ELEONORA DRUVE TAVARES FAGUNDES<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Mestre em Ciências da Saúde; Professora do Departamento de Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Patos de Minas (FPM), Patos de Minas, MG, Brasil

<sup>2</sup> Doutor em Ciências da Saúde; Professor do Departamento de Pediatria, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil

<sup>3</sup> Doutora em Ciências da Saúde da Criança e do Adolescente; Professora do Departamento de Pediatria, UFMG, Belo Horizonte, MG, Brasil

<sup>4</sup> Doutora em Ciências da Saúde; Professora do Departamento de Pediatria, UFMG, Belo Horizonte, MG, Brasil

## RESUMO

**Objetivo:** Descrever o uso e determinar a prevalência de medicamentos de uso *off-label* e não licenciados em prescrições na unidade de terapia intensiva pediátrica de um hospital no sudeste do Brasil. **Métodos:** Estudo transversal envolvendo os pacientes internados na unidade de terapia intensiva pediátrica durante o período de maio de 2008 a janeiro de 2009. A classificação quanto aos critérios de aprovação da Agência de Vigilância Sanitária (Anvisa) foi baseada em seu bulário eletrônico e no Dicionário de Especialidades Farmacêuticas e as análises realizadas no *software* R. **Resultados:** Foram analisados 1.054 itens de prescrição de 73 pacientes. O gênero feminino foi o mais frequente (52%) e a idade dos pacientes variou de zero a 16 anos. Observou-se que 23,4% dos medicamentos foram prescritos de modo *off-label*, 12,6% não licenciados e 1,4% foram classificados em ambas as razões; 86% receberam ao menos um item de uso *off-label* e 67% ao menos um item de uso não licenciado. Os grupos terapêuticos mais prescritos foram os antibacterianos de uso sistêmico, os analgésicos, psicodélicos e antiasmáticos. **Conclusão:** Os resultados do presente trabalho confirmam a alta prevalência do uso *off-label* e não licenciados dos medicamentos em unidade de terapia intensiva pediátrica.

**Unitermos:** Pediatria; utilização em indicações não aprovadas; prescrições de medicamentos; bulas de medicamentos.

©2012 Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob a licença de CC BY-NC-ND

## SUMMARY

### High prevalence of off-label and unlicensed drug prescribing in a Brazilian intensive care unit

**Objective:** To describe the use and determine the prevalence of off-label and unlicensed drug use prescribing in a pediatric intensive care unit in a Southeastern Brazilian hospital. **Methods:** Cross-sectional study of inpatients in a pediatric intensive care unit from May 2008 through January 2009. The classification according to the Brazilian regulatory agency (Agência de Vigilância Sanitária – Anvisa) approval criteria was based on the Anvisa electronic package insert list, Pharmaceuticals Dictionary, and the analysis was conducted through R software. **Results:** We analysed 1,054 prescription items for 73 patients. Females predominated (52%), and the patients' age ranged from 0 to 16 years. Among the prescribed items, 23.4% were off-label, 12.6% were unlicensed, 1.4% were both off-label and unlicensed, 86% had at least one item off-label, and 67% had at least one unlicensed drug. The most frequently prescribed therapeutic groups were systemic anti-bacterial, analgesic, psycholeptic, and antiasmatic agents. **Conclusion:** The current study results confirm the high prevalence of unlicensed and off-label drug use in a pediatric intensive care unit.

**Keywords:** Pediatrics; off-label drug use; drug prescribing; drug package inserts.

©2012 Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob a licença de CC BY-NC-ND

Trabalho realizado no Instituto de Previdência dos Servidores de Minas Gerais (IPSEMG)/Hospital Governador Israel Pinheiro, Belo Horizonte, MG, Brasil

Artigo recebido: 14/07/2011  
Aceito para publicação: 01/11/2011

**Correspondência para:**  
Lilian de Abreu Ferreira  
Rua Vinicius de Moraes, nº 86/303  
Luxemburgo  
CEP: 30380-520  
Belo Horizonte, MG, Brasil  
lyabreu@hotmail.com

**Conflito de interesse:** Não há.

## INTRODUÇÃO

A prescrição de medicamentos em Pediatria segue os mesmos critérios da adotada para adultos, embora haja mais particularidades e muitas vezes evidências insuficientes para garantir riscos e benefícios. Entre esses critérios, a escolha da farmacoterapia adequada, dose, administração e duração de tratamento apropriadas, inexistência de contraindicações e mínima probabilidade de reações adversas, bem como segurança e eficácia estabelecidas, são aspectos importantes no uso racional de medicamentos<sup>1-3</sup>.

Todavia, na prática clínica, medicamentos com evidências de segurança e eficácia apenas na população adulta são empregados e muitas vezes necessários na terapia pediátrica. Em crianças, especialmente no primeiro ano de vida, o metabolismo dos fármacos e principalmente a função renal são menos eficientes. Isto quer dizer que, com exceções, o efeito do fármaco é mais prolongado e tende a ocorrer acúmulo<sup>1-3</sup>.

As características farmacocinéticas e farmacodinâmicas modificam-se ao longo do desenvolvimento da criança e estágios importantes como a absorção, distribuição, metabolização e excreção de fármacos podem ser influenciados por variações de potencial de Hidrogênio (pH), motilidade gastrointestinal, deficiência enzimática e imaturidade hepática<sup>1,2,4</sup>.

Portanto, em razão dessas e de outras particularidades, não é possível a extrapolação de dados provenientes de estudos de medicamentos com evidências realizados apenas na população adulta, embora na prática clínica, as crianças sejam frequentemente submetidas à terapia com esses medicamentos, configurando assim o uso *off-label* e/ou não licenciados<sup>4-7</sup>.

Essa prática pode trazer resultados benéficos, indicando novos caminhos para a pesquisa científica na padronização de indicações e dosagens. Por outro lado, pode levar a reações adversas, além da falta de efeito terapêutico<sup>8-10</sup>. Estima-se que entre 23% e 60% desses fármacos sejam responsáveis por reações adversas em crianças<sup>10-12</sup>.

Atualmente, regulamentações da Food and Drug Administration (FDA), que incentivam a inclusão de crianças em pesquisas clínicas, vêm aumentando os estudos de segurança e eficácia dos fármacos para crianças, como também as estratégias políticas para a redução dos riscos e propostas de farmacovigilância para serem implementadas durante o ciclo de vida do medicamento<sup>5,13-15</sup>.

Entretanto, apesar das evidências que tendem a resultar na melhora da padronização de medicamentos na Pediatria, há ainda poucas informações sobre a extensão do uso de medicamentos *off-label* em crianças hospitalizadas, dos tipos de medicamentos mais frequentemente prescritos e das características dos pacientes que recebem esses medicamentos<sup>16,17</sup>.

A literatura relata que medicamentos *off-label* e não licenciados são mais extensamente utilizados em unidades de neonatologia e terapia intensiva, com prevalências de até 90%<sup>4,8,13,18-20</sup>.

Estudos que abordam este tema são, predominantemente, originários de instituições localizadas em países desenvolvidos. No Brasil, essas pesquisas são bem menos frequentes e poucas são as que avaliam a prevalência de uso desses medicamentos em unidades de terapia intensiva<sup>18</sup>.

Assim, o presente trabalho teve como objetivo determinar a prevalência de uso de medicamentos não licenciados para crianças e o uso daqueles fora dos termos de sua licença (*off-label*), por causa de: idade/peso, dose/frequência, indicação e via de administração em crianças hospitalizadas na Unidade de Terapia Intensiva (UTI).

## MÉTODOS

Estudo transversal, realizado na UTI pediátrica de um hospital em Belo Horizonte, Brasil, no período de maio de 2008 a janeiro de 2009. O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética e Pesquisa do Hospital (CAAE: 0010.0.191.000-08).

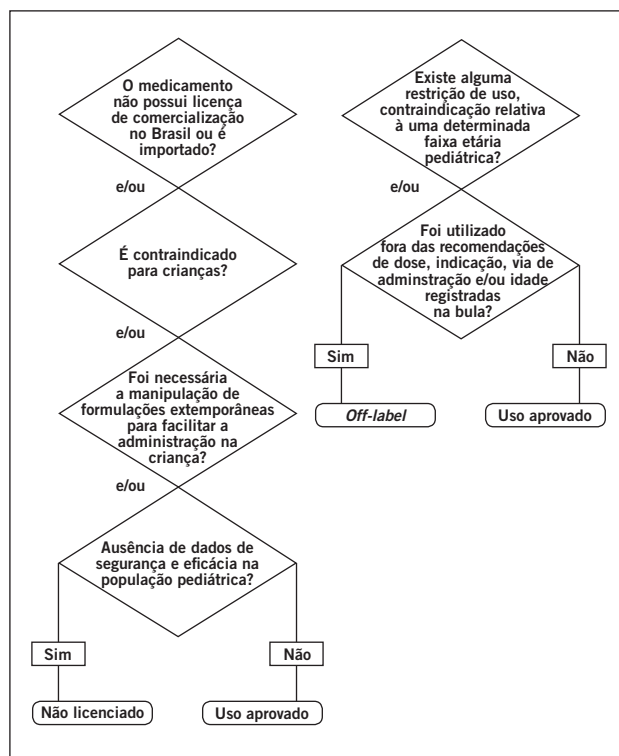
A população estudada foi constituída de todos os pacientes internados na UTI pediátrica que apresentaram prescrição de pelo menos um medicamento em cada um dos dias da avaliação, durante o período do estudo. Não foram considerados medicamentos, prescrições de soluções para reposição volêmica, nutrição parenteral, transfusões de hemoderivados e oxigênio como em outro estudo<sup>18</sup>.

Para o cálculo amostral foi utilizado o *software* EpiInfo versão 6.04 com variação máxima aceitável de 5%, obtendo-se a amostra estimada de 73 pacientes. As análises estatísticas foram feitas no *software* R e as variáveis consideradas incluíram a idade dos pacientes, o sexo, o peso e todos os medicamentos prescritos, com as respectivas apresentações, doses, frequências, indicações e vias de administração.

O critério adotado, o de adequação na prescrição dos medicamentos, baseou-se em classificação de aprovação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), tendo como referência seu bulário eletrônico e o *Dicionário de Especialidades Farmacêuticas*, de 2009. Foi empregada a Anatomical Therapeutic Chemical Classification (ATC), classificação adotada pela Organização Mundial de Saúde para enquadrar todos os tipos de fármacos de acordo com o órgão ou sistema de atuação e suas propriedades químicas, farmacológicas e terapêuticas.

Cada medicamento foi analisado como *off-label* ou não licenciado baseado na informação da licença do produto. Foram considerados não licenciados: a) contraindicados para crianças; b) preparações extemporâneas preparadas ou manufaturadas no hospital; c) medicamentos cujas segurança e eficácia na população pediátrica ainda não tivessem sido estabelecidas; d) não comercializados no Brasil. Na categoria *off-label*, foram considerados todos os medicamentos em que a prescrição mostrou discrepância entre a informação da licença do produto para indicação, idade (ou peso), dose (ou frequência) e via de administração. Alguns foram classificados por mais de uma razão.

A Figura 1 apresenta o fluxograma proposto neste estudo, para a análise e classificação dos itens de prescrição.



**Figura 1** – Fluxograma representativo da análise e classificação dos itens de prescrição.

A prevalência foi definida como o número de indivíduos que receberam pelo menos uma prescrição de medicamento *off-label* e/ou não licenciado por 100 crianças hospitalizadas. A taxa de prevalência foi estratificada por idade e sexo. Foi usado o teste exato de Fisher para comparar a prevalência das prescrições entre o sexo e a idade, e considerados significantes os valores  $p < 0,05$  para todas as análises estatísticas.

## RESULTADOS

Foram registrados 1.054 itens de prescrição, envolvendo 117 medicamentos diferentes, com média de 14 itens por paciente.

Os dados do estudo foram baseados nas prescrições de 73 pacientes, correspondendo a 100% do cálculo amostral. A idade variou de zero a 16 anos, com mediana de 47,9 meses (equivalente a aproximadamente quatro anos), e a maioria (52%) foi do gênero feminino. Os motivos de internação mais frequentes foram doenças respiratórias (39%), neurológicas (16%) e gastrointestinais (12%).

Os grupos terapêuticos mais prescritos de acordo com o segundo nível da classificação ATC foram os antibacterianos de uso sistêmico (20,3%), seguidos dos analgésicos (17%), psicofarmacológicos (8,5%), antiasmáticos (6,3%) e antiácidos, medicamentos para tratamento da úlcera péptica e da flatulência (5,5%).

Observou-se que, dos 1.054 itens de prescrição, 62,5% foram medicamentos de uso aprovado, 23,4% de uso *off-label*, 12,6% de uso não licenciado e 1,4% foram classificados por ambas as razões (*off-label* e não licenciados). Dos 73 pacientes, 86% receberam ao menos um medicamento de uso *off-label* e 67% ao menos um medicamento de uso não licenciado.

A Figura 2 ilustra a frequência dos 21 medicamentos com mais alto número de prescrições, considerando-se os de uso aprovado e os de uso *off-label* e não licenciado, com as razões da classificação. O medicamento mais frequentemente prescrito foi a dipirona sódica (73 vezes), que, em 35 casos (47,9%), foi prescrita de modo aprovado e em 38 episódios (52,1%) de modo *off-label*.

De acordo com as razões para a classificação de uso *off-label*, a mais frequente foi a dose, seguida da idade e via de administração. Para os não licenciados, a razão mais frequente foi “a segurança e eficácia ainda não foram estabelecidas”, seguida de medicamentos não comercializados no Brasil e medicamentos contraindicados para crianças.

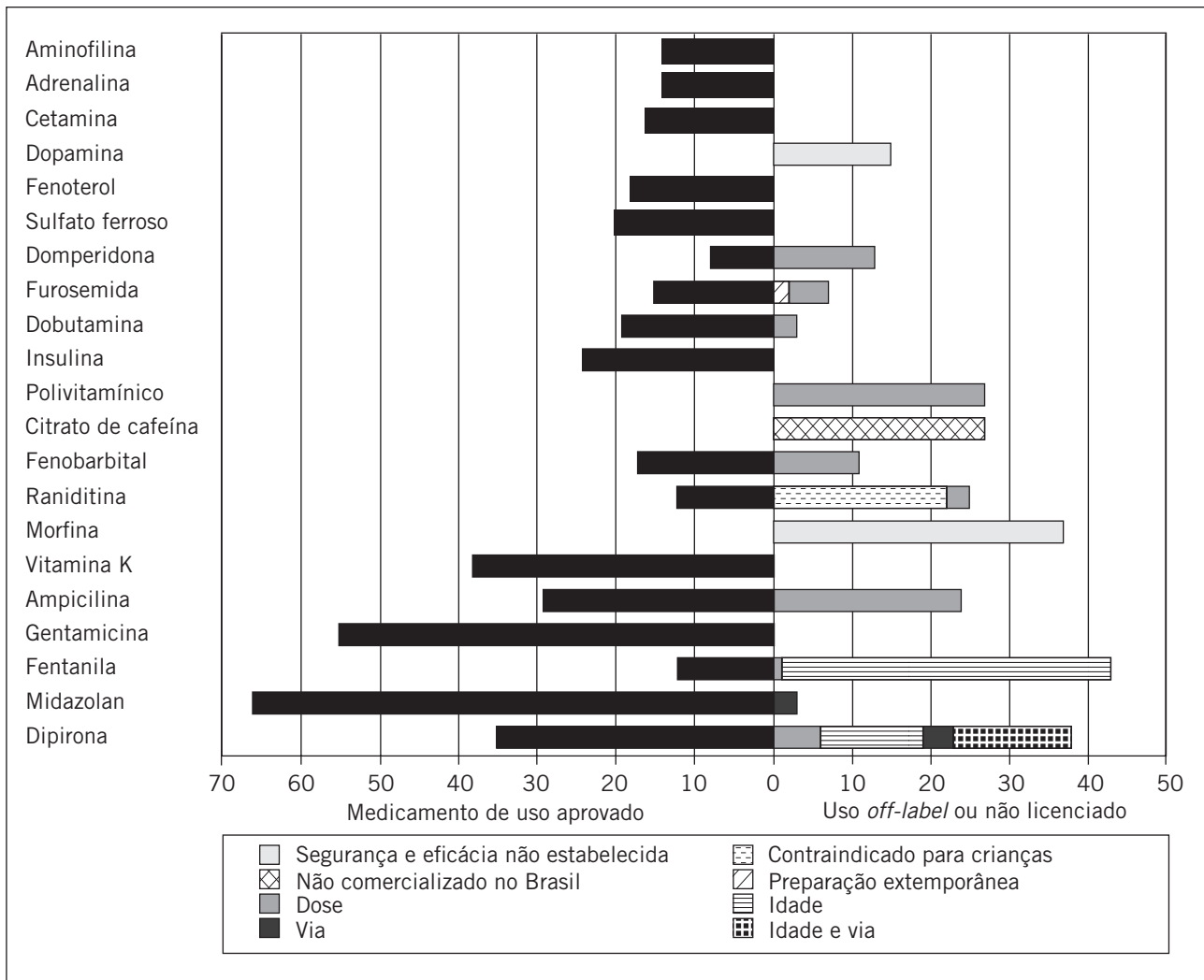
Dentro do contexto da prescrição dos medicamentos por gênero, 51% das prescrições de *off-label* e não licenciados foram para o gênero feminino e 49% para o masculino.

A idade dos pacientes foi categorizada em três grupos, de acordo com as faixas etárias: de zero a dois anos incompletos, de dois a 12 anos e acima de 12 anos. A descrição e a comparação do contexto da prescrição dos medicamentos por idade são apresentadas na Tabela 1. Dentre todos os pacientes que receberam prescrições de pelo menos um medicamento *off-label*, 83,3% têm menos de dois anos.

Os grupos terapêuticos com maior número de prescrições de modo *off-label* de acordo com o segundo nível da classificação ATC foram os analgésicos (33%) e os antibacterianos de uso sistêmico (25%). E os mais frequentemente prescritos de modo não licenciado foram os analgésicos e os antiácidos (29%), seguidos dos medicamentos para tratamento de úlcera péptica e flatulência (21%).

## DISCUSSÃO

Em um hospital de Porto Alegre, 747 itens de prescrições foram analisados e verificada a prevalência de 49,5% para fármacos de uso *off-label* e de 10,5% para os não licenciados na UTI pediátrica<sup>18</sup>. Shah *et al.*, durante o período de um ano, demonstraram que aproximadamente 78% das crianças receberam ao menos um fármaco *off-label*, elevando-se, com isso, os gastos com medicamentos nos hospitais americanos<sup>16</sup>. Em um hospital suíço, foram registradas prevalências de 25% de medicamentos de uso *off-label* e 24% de não licenciados, baseados na análise de 483 prescrições<sup>8</sup>. O presente estudo avaliou 1.054 itens de prescrições e demonstrou a prevalência de 23,4% e 12,6% para medicamentos de uso *off-label* e não licenciados, respectivamente.



**Figura 2** – Medicamentos mais prescritos por classificação (aprovados e *off-label* ou não licenciados) e as respectivas razões.

**Tabela 1** – Descrição da situação da prescrição do medicamento por faixa etária

Situação	Idade (anos)						Valor-p
	0 - < 2		2-12		Acima de 12		
	n	%	n	%	n	%	
Aprovados	1	20,0	1	20,0	3	60,0	< 0,001*
Apenas <i>off-label</i>	15	83,3	3	16,7	0	0,0	
Apenas não licenciados	0	0,0	3	60,0	2	40,0	
<i>Off-label</i> e não licenciados	30	66,6	8	17,8	7	15,6	

\*Teste exato de Fisher.

Pode-se considerar que, com o objetivo de evitar procedimentos desnecessários e abreviar o tempo de internação, essa prática é comum em ambiente de UTI pediátrica, tendo em vista a gravidade clínica dos pacientes, embora não tenha sido encontrada relação de prevalência desses medicamentos com a gravidade da doença em um estudo realizado no Brasil<sup>18</sup>.

Existe uma variação muito ampla nas informações quanto à dose/frequência indicadas para cada subgrupo populacional pediátrico, ressaltando a necessidade de consenso entre os países<sup>21-23</sup>. Entre alguns exemplos, estão o fenoterol, que não é licenciado no Reino Unido, e, no Brasil, é autorizado para crianças acima de dois anos no tratamento da asma; e a dipirona sódica, não aprovada pela

FDA devido aos casos graves de agranulocitose ocorridos na década de 1970, mas amplamente utilizada e licenciada no Brasil e em outras partes do mundo<sup>11,13,17</sup>. Mesmo com as diferenças de um país para outro, quando comparados com estudos utilizando outro método, os resultados encontrados foram semelhantes.

Além disso, há diferenças entre as formas farmacêuticas e as doses disponíveis comercialmente, como é o caso do paracetamol na forma injetável, não disponível no Brasil, e da hidroclorotiazida, captopril e lorazepam, não disponíveis em baixas doses ou em formas farmacêuticas orais líquidas<sup>22,24</sup>.

As preparações extemporâneas, no presente trabalho, não tiveram alta prevalência (2%), mas, em 100% dos casos em que os medicamentos foram prescritos (hidroclorotiazida, captopril, lorazepam), preparações extemporâneas foram realizadas a partir de cápsulas ou comprimidos, devido à dificuldade ou incapacidade de deglutição dos pacientes e necessidade de doses mais baixas. O captopril, por exemplo, é utilizado para o tratamento de insuficiência cardíaca em crianças e licenciado apenas sob a forma farmacêutica de comprimido, o que deixa a prescrição sem alternativas mais adequadas<sup>22,24</sup>.

A ausência de formulações pediátricas para crianças leva a cálculos complexos para a utilização da dosagem adequada. Os prejuízos são de várias ordens, incluindo desde as perdas financeiras associadas ao desperdício de medicamentos, passando pela ausência de informações sobre biodisponibilidade, estabilidade físico-química e microbiológica até a falta de uma terapia efetiva<sup>22,23,25,26</sup>.

Somente produzirão medicamentos eficazes e seguros as farmácias hospitalares que contarem com uma infraestrutura do controle de qualidade adequada e com profissionais qualificados para a realização de ensaios em tempo hábil para atender a urgência da terapia clínica na UTI<sup>25,26</sup>.

No presente estudo, a maior prevalência de prescrição de medicamentos *off-label* ocorreu em razão da dose, principalmente entre o grupo dos antibacterianos e dos analgésicos, da mesma forma que em outros trabalhos<sup>6,17,18,19</sup>.

A ampicilina sódica, um antibiótico beta-lactâmico semissintético derivado das penicilinas, com amplo espectro de ação, foi administrada em dose mais alta que a licenciada (25 a 50 mg/kg/dia, em doses iguais, a cada seis a oito horas; prescritos 150 mg/kg). Isso nem sempre é apropriado, visto que a ampicilina sódica é frequentemente prescrita para crianças com pneumonias graves, em que são recomendadas doses mais altas, além da indicação em meningites bacterianas, quando níveis séricos mais elevados são necessários<sup>6,27</sup>.

A dipirona sódica, ao contrário, foi administrada em alguns casos em doses inferiores em comparação com as da licença do produto (crianças de 16 a 23 Kg, 0,3-0,8 mL i.v.; prescrito 0,1 mL). Isso pode levar ao não controle de analgesia e febre no paciente. Houve também casos em que

a dipirona sódica intravenosa foi prescrita para crianças abaixo de um ano de idade. Segundo sua licença, caso a administração parenteral seja considerada em crianças entre três e 11 meses de idade, deve-se utilizar apenas a via intramuscular. Deve-se considerar, ainda, que a via parenteral está associada a alto risco de reações anafiláticas<sup>28</sup>.

Quanto aos não licenciados, a prevalência mais alta ocorreu em relação à “segurança e eficácia ainda não estabelecidas”, constante nas bulas dos medicamentos, sendo o sulfato de morfina, fármaco que atua no sistema nervoso, o que tem maior número de prescrições dentro desse critério, da mesma forma que é encontrada por outros autores<sup>8,14,17</sup>. Isso salienta a necessidade de ensaios clínicos envolvendo crianças, principalmente em medicamentos de uso frequente na rotina hospitalar, e que já estão há muito tempo em utilização, a fim de garantir que as prescrições sejam baseadas em evidências de segurança e eficácia, bem como aumento na disponibilidade de formas farmacêuticas mais flexíveis e adequadas à faixa etária<sup>6,9,17,23</sup>.

O cloridrato de ranitidina, fármaco indicado para o tratamento de refluxo gastroesofágico em crianças, é um antagonista do receptor histamínico H2, dotado de alta seletividade e rápido início de ação, que inibe a secreção basal e estimulada de ácido, reduzindo tanto o volume quanto o conteúdo de ácido e pepsina da secreção, e está disponível comercialmente na forma injetável, comprimidos e xarope<sup>28</sup>. A forma injetável foi prescrita, nesta pesquisa, para crianças de um ano, porém, para estas, apenas a forma xarope não possui contraindicação relativa à faixa etária.

Em um estudo realizado na Itália, o citrato de cafeína, fármaco usado no tratamento da apneia em prematuros, não possui licença no país, e portanto entre os não licenciados foi um dos medicamentos utilizados com maior frequência, assim como no presente estudo, já que no Brasil é comercializado apenas em associação com analgésicos, não possuindo licença como monofármaco<sup>19,22</sup>. Isso reforça a necessidade de apresentações farmacêuticas, no mercado brasileiro, principalmente de medicamentos frequentemente utilizados na rotina hospitalar. No Brasil, o fármaco licenciado para o tratamento de apneia neonatal é a aminofilina, embora apresentações com doses mais baixas, para administração segura em neonatos, principalmente aqueles com baixo peso, e também para evitar desperdícios, não estejam disponíveis<sup>6,22</sup>. O citrato de cafeína possui menor toxicidade e é licenciado nos Estados Unidos e em outros países<sup>16</sup>.

Alguns medicamentos, sob a ótica do ambiente de UTI, apresentam pouca relevância terapêutica, mas, se levarmos em consideração a gravidade da doença, a maior exposição aos medicamentos, especialmente dos recém-nascidos, na época de maior desenvolvimento e imaturidade dos órgãos, tal fato os tornam mais vulneráveis às reações adversas, aumentando os riscos de sequelas, bem como a necessidade de outras intervenções durante ou após o tratamento<sup>5,9,19</sup>.



Em relação ao gênero dos pacientes, não foi encontrada diferença com significância estatística (valor- $p = 1,000^1$ ), o que indica que o gênero do paciente não está associado à prescrição de medicamentos *off-label* ou não licenciados. Considerando a faixa etária, observou-se associação entre a situação da prescrição e a idade do paciente ( $p < 0,001$ ), havendo alta prevalência de medicamentos *off-label* em crianças com até dois anos de idade, semelhante à de outros estudos, nos quais os autores ressaltam alta prevalência de uso desses medicamentos principalmente em neonatos, possivelmente devido à carência de formulações adequadas e à falta de alternativas que melhor atendam às necessidades dessa faixa etária<sup>18,19</sup>.

Os dados do estudo foram obtidos a partir dos prontuários médicos dos pacientes, o que constitui uma das principais limitações da presente pesquisa. As dificuldades incluíram rasuras nas prescrições, falta de dados no histórico da doença e dados incompletos na medicação do paciente.

## CONCLUSÃO

Os resultados do presente trabalho confirmam a alta prevalência do uso *off-label* e não licenciados dos medicamentos em nosso meio, mostram os diferentes hábitos de prescrição na Pediatria e evidenciam as classes de medicamentos que necessitam de regularização e incentivos às pesquisas que garantam eficácia e segurança, contribuindo dessa forma para a promoção do uso racional de medicamentos no campo da Pediatria.

A utilização de medicamentos *off-label* e não licenciados em Unidade de Terapia Intensiva pediátrica é um dilema ético que leva em conta o risco e o benefício. Os medicamentos citados são de amplo uso e com eficácia terapêutica comprovada, embora tenham algumas limitações, principalmente em menores de dois anos, os quais foram os mais expostos.

## REFERÊNCIAS

- Novak E, Allen PJ. Prescribing medications in pediatrics: concerns regarding FDA approval and pharmacokinetics. *Pediatr Nurs*. 2007;33(1):64-70.
- Saavedra I, Quiñones L, Saavedra M, Sasso J, León J, Roco A. Farmacocinética de medicamentos de uso pediátrico, visión actual. *Rev Chil Pediatr*. 2008;79(3):249-58.
- Wertheimer A. Off-label prescribing of drugs for children. *Curr Drug Saf*. 2011;6(1):46-8.
- Lass J, Käär R, Jögi K, Varendi H, Metsvaht T, Lutsar I. Drug utilisation pattern and off-label use of medicines in Estonian neonatal units. *Eur J Clin Pharmacol*. 2011;67(2):1263-71.
- Pandolfini C, Bonati M. European paediatric research and children's therapeutic needs. A trial review. *Acta Paediatr*. 2008;97(9):1232-37.
- Baiardi P, Ceci A, Felisi M, Cantarutti L, Giroto S, Sturkenboom M, Baraldi E. In-label and off-label use of respiratory drugs in the Italian paediatric population. *Acta Paediatr*. 2010;99(4):544-9.
- Naubert A, Wong IC, Bonifazi A, Catapano M, Felisi M, Baiardi P *et al*. Defining Off-Label and unlicensed use of medicines for children: results of a Delphi survey. *Pharmacol Res*. 2008;58(5-6):316-22.
- Di Paolo ER, Stoetter H, Cotting J, Frey P, Gehri M, Beck-Popovic M *et al*. Unlicensed and off label drug use in a Swiss paediatric university hospital. *Swiss Med Wkly*. 2006; 136:218-22.
- Cuzzolin L, Zaccaron A, Fanos V. Unlicensed and off-label uses of drugs in paediatrics: a review of the literature. *Fundam Clin Pharmacol*. 2003;17(1):125-31.
- Naubert A, Dormann H, Weiss J, Egger T, Criegee-Rieck M, Rascher W *et al*. The impact of unlicensed and off label drug use on adverse drug reactions in paediatric patients. *Drug Saf*. 2004;27(13):1059-67.
- Cuzzolin L, Atzei A, Fanos V. Off-label and unlicensed prescribing for newborns and children in different settings: a review of the literature and a consideration about drug safety. *Expert Opin Drug Saf*. 2006;5(5):703-18.
- Patel H, Bell D, Molokhia M, Srishanmuganathan J, Patel M, Car J *et al*. Trends in hospital admissions for adverse drug reactions in England: analysis of national hospital episode statistics 1998-2005. *BMC Clin Pharmacol*. 2007; 25(1):9.
- Pandolfini C, Bonati M. A literature review on off-label drug use in children. *Eur J Pediatr*. 2005;164:552-8.
- Lindell-Osuagwu L, Korhonen MJ, Saano S, Helin-Tanninen M, Naaranlahti T, Kokki H. Off-label and unlicensed drug prescribing in three paediatric wards in Finland and review of the international literature. *J Clin Pharm Ther*. 2009;34(3):277-87.
- OMS. Organização Mundial de Saúde. Promover la Seguridad de los medicamentos para Niños. 2007. [citado 6 nov 2009]. Disponível em: [http://whqlibdoc.who.int/publications/2007/9789241563437\\_spa.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2007/9789241563437_spa.pdf).
- Shah S, Hall M, Goodman DM, Feuer P, Sharma V, Fargason C Jr *et al*. Off label drug use in hospitalized children. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2007;61(3):282-90.
- Santos DB, Clavenna A, Bonatti M, Coelho HL. Off-label and unlicensed drug utilization in hospitalized children in Fortaleza, Brazil. *Eur J Clin Pharmacol*. 2008;64(11):1111-8.
- Carvalho PR, Carvalho CG, Alievi PT, Martinbiancho J, Trotta EA. Identificação de medicamentos "não apropriados para crianças" em prescrições de unidade de tratamento intensivo pediátrica. *J Pediatr*. 2003;79(5):397-402.
- Dell'Aera M, Gasbarro AR, Padovano M, Laforgia N, Capodiferno D, Solarino B *et al*. Unlicensed and off-label use of medicines at a neonatology clinic in Italy. *Pharm World Sci*. 2007;29(4):361-7.
- Hsien L, Breddemann A, Frobel AK, Heusch A, Schmidt KG, Laer S. Off-Label drug use among hospitalised children: identifying areas with the highest need for research. *Pharm World Sci*. 2008;30(5):497-502.
- Conroy S, McIntyre J. The use of unlicensed and off-label medicines in the neonate. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2005;10(2):115-22.
- Costa PQ, Rey LC, Coelho HL. Lack of drug preparations for use in children in Brazil. *J Pediatr*. 2009;85(3):229-35.
- Meiners, MMMA. Bergsten-mendes, G. Prescrição de medicamentos para crianças hospitalizadas: como avaliar a qualidade? *Rev Assoc Med Bras*. 2001; 47(4):332-7.
- Verbete. In: Dicionário de Especialidades Farmacêuticas. 38ª ed. São Paulo: Publicações Científicas; 2009/2010.
- Nahata MC, Allen LV Jr. Extemporaneous drug formulations. *Clin Ther*. 2008; 30(11):2112-9.
- Kairuz T, Gargiulo D, Bunt C, Garg S. Quality, safety and efficacy in the "off-label" use of medicines. *Curr Drug Saf*. 2007;2(1):89-95.
- Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes brasileiras em pneumonia adquirida na comunidade em Pediatria. *J Bras Pneumol*. 2007; 33(Supl 1):S31-50.
- Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Bulário. [citado 15 jun 2009] Brasília (DF); 2005. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/bulas/index.htm>.